Aus der Hautklinik der Universität Düsseldorf

( Direktor: Prof. Dr. Dr. A. Greither )

---

# Biliäre Porphyrin-Ausscheidung unter dem Einfluß von Porphyrogenen und von Induktoren der mischfunktionellen Monooxygenasen

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ralph Hulvershorn

Ulrich Pickelein

Düsseldorf 1980

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0152

Aus der Hautklinik der Universität Düsseldorf

( Direktor: Prof. Dr. Dr. A. Greither )

---

# Biliäre Porphyrin-Ausscheidung unter dem Einfluß von Porphyrogenen und von Induktoren der mischfunktionellen Monooxygenasen

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ralph Hulvershorn

Ulrich Pickelein

Düsseldorf 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Straßburg

Referent
gez.: Prof. Dr. Goerz

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Zimmermann

INHALTSVERZEICHNIS


Seite

1. Einleitung ..... 1

2. Material und Methoden ..... 2

2.1. Tiere und Behandlung ..... 2

2.2. Cholerese ..... 3

2.3. Bestimmung der Gesamt-Porphyrine ..... 4

2.4. Dünnschichtchromatographie der Gesamt-Porphyrine ..... 4

2.5. Aktivität des Cytochrom P-450 ..... 4

2.6. Cytochrom P-450-Gehalt ..... 4

2.7. Protein-Bestimmung ..... 4

2.8. Statistik ..... 4

2.9. Chemikalien und Reagentien ..... 5

3. Ergebnisse und Diskussion ..... 5

4. Zusammenfassung .....10

5. Literaturverzeichnis .....11

6. Tabellen .....14

Die Porphyrin-Stoffwechselstörungen des Menschen und ebenso die tierexperimentellen Porphyrien wurden in zahlreichen Einzeldarstellungen und Übersichten in den letzten Jahren wiederholt beschrieben (1 - 9).
Zum Teil wurden die molekularbiologischen Grundlagen der Erkrankungen bzw. die biochemische Wirkung der Porphyrogene und Induktoren des mischfunktionellen Monooxygenase-Systems (Cytochrom P-450-System) aufgeklärt (1 - 9).

Während die Porphyrin-Ausscheidung in den Exkrementen (Stuhl, Urin) und der Porphyrin-Stoffwechsel in der Leber unter dem Einfluß von Porphyrogenen und Induktoren der MFO* intensiv untersucht worden sind, gibt es nur ganz vereinzelt Untersuchungen über den Porphyrin-Gehalt und das Porphyrin-Verteilungsmuster unter diesen experimentellen Einflüssen in der Galle (ELDER (10), STRIK (11)).
Es schien uns deshalb interessant, bei der Ratte den Einfluß der Porphyrogene (AIA, DDC und HCB) sowie der Induktoren des MFO-Systems (PB, BP und 3-MC) auf die Porphyrine in der Galle zu untersuchen und mit den Befunden der Leber, des Urins und des Kots zu vergleichen.

---

* Abkürzungen: MFO = mischfunktionelle Monooxygenase
HCB = Hexachlorbenzol
AIA = Allylisopropylacetamid
DDC = Dicarbethoxydihydrocollidin
PB = Phenobarbital
BP = Benzpyren
3-MC = 3-Methylcholanthren

## MATERIAL UND METHODEN

### Tiere und Behandlung

Ca. 200 g schwere weibliche Wistar-Ratten (Zentralinstitut für Versuchstierzucht, Hannover/BRD) wurden zur Untersuchung der porphyrogenen Wirkung von AIA, DDC und HCB bzw der induzierenden Wirkung von PB, 3-MC und BP eingesetzt.

#### Normaltiere

Die Tiere erhielten eine Standarddiät (Altromin, Lage/Lippe, BRD) und hatten freien Zugang zu Futter und Wasser.

#### Hexachlorbenzol

Die Tiere erhielten 0.05 % HCB-Zusatz zur Standarddiät über einen Zeitraum von 60 Tagen.
Die folgenden Versuchsgruppen erhielten nach einer 24stündigen Nahrungskarenz die entsprechenden Substanzen intraperitoneal, wobei die Injektionslösungen so eingestellt waren, daß jeweils 1 ml appliziert wurde.

#### Allylisopropylacetamid

200 mg/kg AIA in Wasser: Ethanol 3/1 (v/v) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Eine Gruppe von Tieren erhielt zur Kontrolle lediglich das Lösungsmittel.

#### Dicarbethoxydihydrocollidin

100 mg/kg DDC in Olivenöl an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Die entsprechenden Kontrollen wurden mit Olivenöl behandelt.

#### Phenobarbital

An drei aufeinanderfolgenden Tagen wurde 80 mg/kg PB in 0.9 % Kochsalzlösung appliziert, während die Kontrollen allein die entsprechende Menge Kochsalzlösung erhielten.

3-Methylcholanthren

Intraperitoneale Applikation von 80 mg/kg von 3-MC in Olivenöl an zwei Tagen.

Benzpyren

An zwei Tagen wurde BP appliziert in einer Dosierung von 20 mg/kg in Olivenöl gelöst.

Cholerese

Bei jeweils vier Tieren jeder Versuchsgruppe (1.1-1.7.) wurde eine Cholerese durchgeführt. Die Tiere erhielten zur Narkose initial 0.4 ml Urethan (33 % w/v) i.p. (zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde nach Bedarf jeweils 0.1 ml Urethan nachinjiziert). Nach substernaler Öffnung der Bauchdecke wurde der Gallengang freigelegt und unmittelbar oberhalb seiner Einmündung in das Duodenum abgebunden. In den Gallengang wurde dann ein Katheter eingeführt und die Bauchdecke anschließend verschlossen und mit feuchten Kompressen abgedeckt. Zum Warmhalten wurden die Tiere auf eine Wärmebank (37° C) gelegt. Die fließende Galle wurde in abgedunkelten, eisgekühlten Gefäßen aufgefangen, die stündlich gewechselt wurden. Nach sieben Stunden wurde die Cholerese beendet und die Tiere getötet.

Tiere ohne Cholerese

Bei jeweils vier Tieren aus jeder Versuchsgruppe wurde die Bauchhöhle geöffnet und wieder verschlossen, um auch sie dem Operationsstreß auszusetzen.

Bestimmung der Gesamt-Porphyrine

Die Porphyrin-Bestimmungen im Urin und in der Galle erfolgten mittels Ionenaustauscher-Fertigsäulen (BioRad, München/BRD) nach einer von DOSS und SCHMIDT (12) beschriebenen Methode. Porphyrine aus dem Kot wurden nach einer von BOTSCH (13) angegebenen Methode bestimmt. Die Bestimmung der Leber-Porphyrine wurde in Anlehnung an DOSS und SCHMIDT (12) in einer eigenen Modifikation (14) durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie der Gesamt-Porphyrine

Die salzsauren Eluate von Galle, Kot und Lebergewebe wurden neutralisiert und ebenso wie der native Harn an Talcum gebunden und nachfolgend dünnschichtchromatographisch fraktioniert (15).

Aktivität des Cytochrom P-450

Die Desalkylierung von 7-Ethoxycumarin wurde nach ULLRICH und WEBER (16) bestimmt.

Cytochrom P-450-Gehalt

Die Bestimmung des Cytochrom P-450-Gehalts erfolgte in den Lebermikrosomen (Darstellung nach KAMATH und RUBIN (17)) entsprechend der von OMURA und SATO (18) veröffentlichten Methode.

Protein-Bestimmung

Die Protein-Bestimmung wurde nach der Methode von LOWRY et al. (19) unter Verwendung von Rinderserumalbumin als Standard durchgeführt.

**Statistik**

**Die Signifikanzberechnungen wurden mit Hilfe des Student t-Test durchgeführt.**

Chemikalien und Reagenzien

Allylisopropylacetamid, Dicarbethoxydihydrocollidin (ICN Pharmaceuticals Inc., New York/USA);
3-Methylcholanthren (Fluka, Neu-Ulm/BRD);
3.4-Benzpyren (Ferak, Berlin/BRD);
Hexachlorbenzol 98 % rein (Merck-Schuchardt, München/BRD);
Phenobarbital (5-Ethyl-5-Phenylbarbitursäure), DC-Alufolien-Kieselgel 60 $F_{254}$ (Merck, Darmstadt/BRD);
Ionenaustauscher-Fertigsäulen (BioRad, München/BRD);
7-Ethoxycumarin wurde uns dankenswerterweise von Prof. ULLRICH (Homburg/Saar/BRD) zur Verfügung gestellt.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Zahlreiche Pharmaka und Xenobiotika (z.B. Pestizide, Insektizide, u.a. chlorierte Kohlenwasserstoffe) beeinflussen die Porphyrin-Synthese (Haem-Biosynthese (1, 7).
Die klinische Relevanz dieser meist tierexperimentell erhobenen Befunde wird dadurch unterstrichen, daß auch beim Menschen diese Pharmaka und Xenobiotika eine maßgebliche Bedeutung bei der Manifestation der genetisch festgelegten Porphyrin-Stoffwechselstörungen haben: z.B. Porphyria acuta intermittens, Porphyria variegata, Porphyria cutanea tarda.

Die hier verwendeten Substanzen greifen in den enzymatischen Ablauf der Haem-Biosynthese ein und beeinflussen die einzelnen Metabolisierungsschritte in unterschiedlicher Weise (6, 8, 9, 20, 21, 22). In diesem Metabolismus ist das Cytochrom P-450, welches Haem als prosthetische Gruppe trägt, an zentraler Stelle wirksam (23, 24).

Das Cytochrom P-450-System stellt einen mikrosomalen, induzierbaren Multienzymkomplex dar, der zwar vorherrschend in der Leber, jedoch auch in anderen Organen vorkommt. Die Funktion dieser MFO besteht in der Hydroxylierung lipophiler Substrate unter Beteiligung der Co-Faktoren NADPH und Sauerstoff. Dieser Hydroxylierung unterliegen die meisten Xenobiotika, jedoch werden auch physiologische Verbindungen, z.B. Steroide und Gallensäuren von diesem System umgesetzt (25).

Die untersuchten Induktoren PB, BP und 3-MC zeigten die vielfach beschriebene Wirkung auf das System: Vermehrung des Cytochrom P-450-(bzw. P-448)Gehaltes und Steigerung der enzymatischen Aktivität (s. Tab. 1). Die Porphyrogene AIA und DDC führen über eine erhöhte Haem-Degradation (9) bzw. über eine Hemmung der Ferrochelatase (Proto-Haem-Lyase) (8) zu einem Verlust an Cytochrom P-450 in der Leber. Die Senkung des Cytochrom P-450 in der Leber wirkt sich jedoch nicht einheitlich auf die Enzymaktivität aus, da unter DDC trotz des Gehaltsverlustes die 7-Ethoxycumarin-Desethylierung ansteigt. Das Schlüsselenzym für die Gallensäuren-Bildung ist die ebenfalls Cytochrom P-450-abhängige 7$\alpha$ -Cholesterol-Hydroxylase (25). Eine Induktion des Systems könnte durch Gallensäuren-Mehrbildung zu einer Steigerung der Gallensäure-abhängigen Cholerese führen. In dieser Hinsicht sprechen Untersuchungen, wonach PB die Cholerese steigert (26), ein Befund, der hier nicht erhoben werden konnte. BJÖRKHEM und DANIELSSON (27) konnten zeigen, daß kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Induktion des Cytochrom P-450-Systems und der Gallensäure-abhängigen Cholerese besteht. Unsere Befunde zeigen eindeutig, daß die Cholerese allein keinen Einfluß auf das Cytochrom P-450-System der Leber hat. Dies gilt natürlich nur für die hier gewählte Versuchsanordnung, und es wäre vorstellbar, daß eine

länger dauernde Cholerese dieses System beeinflussen könnte (Tab. 2).

Die drei hier verwendeten Porphyrogene - AIA, DDC und HCB - lösen in der von uns gewählten Versuchsanordnung eine hepatische Porphyrie, gemessen an der Vermehrung der Porphyrine, in der Leber aus. Aufgrund der differenten Angriffspunkte der Substanzen in der Haem-Biosynthese lassen sich auch unterschiedliche Porphyrin-Muster in der Leber, der Galle, im Kot und im Urin für die einzelnen Substanzen nachweisen (s. Tab. 3 - 6).

HCB führt zu einer Hemmung der Uroporphyrinogen-Decarboxylase und nachfolgend zu einer fast ausschließlichen Ablagerung von Uro- und Heptaporphyrin in der Leber (Tab. 3) (6). Die Vermehrung der hochcarboxylierten Porphyrine steigert die Ausscheidung dieser Derivate auch über die Galle (Tab. 4). Bei den normalen Kontrolltieren macht der Koproporphyrin-Anteil in der Galle etwa zwei Drittel der Gesamt-Porphyrine aus, und das verbleibende Drittel wird aus den höher und niedriger carboxylierten Porphyrinen gebildet. Im Gegensatz dazu findet sich in der Galle der HCB-behandelten Tiere nur ein Drittel Koproporphyrin, während sich die restlichen zwei Drittel ausschließlich auf die höher carboxylierten Porphyrine (Uro- bis Pentaporphyrin) verteilen (s. Tab. 4). Eine Vermehrung hochcarboxylierter Porphyrine findet sich auch im Kot. Das normalerweise im Stuhl mit 60 % vorherrschende Protoporphyrin ist auf 15 % abgesunken (s. Tab. 5). Trotz der Vermehrung des Gesamt-Porphyrin-Gehaltes im Stuhl nach HCB-Applikation ist der Protoporphyrin-Gehalt signifikant abgesunken, so daß sicher die Protoporphyrin-Entstehung durch bakterielle Decarboxylierung im Darm nicht überbewertet werden darf.

Die AIA-Applikation führt zu einer Vermehrung der Porphyrine in der Leber, und zwar vorherrschend von Koproporphyrin (s. Tab. 3). Die Porphyrin-Menge und das Porphyrin-Muster unterscheiden sich weder in der Galle noch im Kot nennenswert von den Werten der Kontrolltiere (Tab. 4 und 5). Im Gegensatz dazu findet sich eine auf das sechsfache gesteigerte Porphyrin-Ausscheidung im Urin der Ratten, was ausschließlich auf einer gesteigerten Koproporphyrin-Elimination beruht (Tab. 6). Aufgrund dieser Befunde muß es unter AIA zu einer vermehrten Abgabe dieses Porphyrins aus der Leber ins Blut mit nachfolgender renaler Ausscheidung kommen.

Die Applikation von DDC führt aufgrund der Ferrochelatase-Hemmung zu einer vorherrschenden Protoporphyrin-Ablagerung in der Leber (s. Tab. 3). Wenngleich in der Galle Koproporphyrin der Hauptmetabolit bleibt, ist doch eine deutliche relative und absolute Protoporphyrin-Vermehrung in der Galle dieser Tiere zu beobachten. Nur unter DDC und AIA kommt es zu einer Vermehrung des Protoporphyrin-Gehaltes der Leber, und nur unter diesen Versuchsbedingungen steigt auch der Gehalt in der Galle an. Somit scheint also der Anstieg des Protoporphyrin-Gehaltes in der Galle die Verhältnisse in der Leber recht deutlich zu reflektieren. Unklar bleibt allerdings, warum unter AIA eine vermehrte Protoporphyrin-Elimination über Urin und Kot auftritt, während nach DDC-Gabe nur eine vermehrte Ausscheidung über Galle und Kot erfolgt.
Die quantitative Verteilung der Gesamt-Porphyrine in Urin und Kot ist weitgehend von der Vorbehandlung der Tiere abhängig. Unter der DDC-Gabe beträgt das Ausscheidungsverhältnis von Kot : Urin 5 : 1, ein Quotient, der weitgehend mit dem der Kontrollen übereinstimmt. Im Gegensatz dazu sind unter AIA und besonders unter HCB die höher carboxylierten, vorherrschend mit

dem Urin eliminierten Porphyrine erhöht, und es ergibt sich ein Verteilungsmuster von 1 : 1.

Die klassischen Induktoren der mischfunktionellen Monooxygenasen (PB, BP und 3-MC) haben - abgesehen von PB - keinen Einfluß auf die Porphyrine der Leber und deren Ausscheidung in Galle, Kot oder Urin. Dies unterstreicht die Auffassung, daß die Induktion des Cytochrom P-450-Systems in erster Linie über die Mehrproduktion von Apoprotein und nicht über eine gesteigerte Haem-Produktion (prosthetische Gruppe) läuft (28, 29).

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die physiologisch vorherrschende Porphyrin-Verteilung in der Leber, in der Galle und in den Exkrementen nur bei Anwendung intensiv in die Regulationsvorgänge eingreifender Xenobiotika verändert wird. Wenngleich sich je nach Vorbehandlung die Gesamt-Porphyrine und die einzelnen Porphyrin-Fraktionen in unterschiedlicher Menge in der Leber anhäufen, bleibt in der Galle Koproporphyrin das vorherrschende Porphyrin. Extreme Konzentrationen bestimmter Porphyrin-Fraktionen (vor allem nach HCB- und DDC-Behandlung) führen zur Ausscheidung dieser Porphyrine auch in die Galle. Im Kot der Tiere werden hauptsächlich niedrigcarboxylierte Porphyrine gefunden (Ausnahme unter HCB-Behandlung), was zum einen auf die bakterielle Decarboxylierung im Darm zurückzuführen ist (10), andererseits auch eine Rückresorption höher carboxylierter Porphyrine wahrscheinlich macht (30). Die Verhältnisse im Urin zeigen, daß über die Niere hauptsächlich Kopro- und höher carboxylierte Porphyrine ausgeschieden werden.

Zusammenfassung

Nach Applikation von Xenobiotika, die massiv in den Porphyrin- und Haem-Stoffwechsel eingreifen (Porphyrogene, Induktoren des mikrosomalen Monooxygenase-Systems ) wurde bei weiblichen Ratten eine Cholerese über 7 Stunden durchgeführt und nachfolgend die Tiere getötet. Es wurde der Porphyrin-Gehalt und das Porphyrin-Verteilungsmuster (d.h. die unterschiedlich carboxylierten Porphyrine ) in Leber, Galle, Kot und Urin bestimmt. Außerdem wurde der Cytochrom P-450-Gehalt und die davon abhängige 7-Ethoxycumarin-Desethylase gemessen.
Bei der hier gewählten Versuchsanordnung ließ sich zeigen, daß die Cholerese allein keinen Einfluß auf die hier in der Leber untersuchten Parameter hatte.
Durch Behandlung mit den Induktoren (Phenobarbital, 3-Methylcholanthren und Benzpyren ) kam es zu einer deutlichen Steigerung des Cytochrom P-450-Gehaltes und der Desethylase. Unter dem Einfluß der Induktoren waren der Porphyrin-Gehalt und das Porphyrin-Verteilungsmuster in Leber, Galle, Kot und Urin gegenüber den Kontrollen weitgehend unverändert.
Der Einfluß der Porphyrogene auf das Cytochrom P-450 war unterschiedlich und entsprach den Befunden der Literatur: erheblich Induktion durch HCB, Verminderung des Cytochrom-Gehaltes und der spezifischen Aktivität durch AIA über eine verstärkte Haem-Degradation, Verminderung des Gehaltes bei unveränderter spezifischer Aktivität durch DDC aufgrund einer Hemmung der Ferrochelatase.
Die so erzeugte hepatische Porphyrie war in Abhängigkeit vom Wirkungsmechanismus der einzelnen Porphyrogene unterschiedlich. HCB führte über die Hemmung der Uroporphyrinogen-

Decarboxylase zu einer vorherrschenden Vermehrung der höher carboxylierten Porphyrine in der Leber und den Ausscheidungsprodukten. Unter AIA-Gabe fand sich in der Leber vorwiegend Koproporphyrin, welches fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wurde. In Galle und Kot entsprachen Porphyrin-Gehalt und -Verteilungsmuster den Werten der Kontrolltiere. Die Behandlung mit DDC führte zu einer massiven Erhöhung des Porphyrin-Gehaltes in der Leber, wobei die Protoporphyrin-Vermehrung im Vordergrund stand. Dieses Protoporphyrin wurde vorherrschend über die Galle ausgeschieden.
Es ergibt sich somit (in Übereinstimmung mit der Literatur ), daß die niedrig carboxylierten Porphyrine in erster Linie über den Kot und die hoch carboxylierten Porphyrine mit dem Urin ausgeschieden werden. Eine gewisse Modifikation entsteht durch den enterohepatischen Kreislauf der Porphyrine und eine bakterielle Decarboxylierung im Stuhl.

LITERATUR

1. MARVER, H.S. a. R. SCHMID: The Porphyria. In: The metabasis of inherited disease. Stanbury, J.B., J.B. Wyngaarden a. D.S. Fredrickson (Eds.). McGraw-Hill Book Co. (1972) p. 1087-1140

2. KUSHNER, J.P., A.J. BARBUTO a. G.R. LEE: An inherited enzymatic defect in porphyria cutanea tarda. J. Clin. Invest. 58 (1976) 1089-1097

3. FELSHER, B.F., M.E. NORRIS a. J.C. SHIH: Red cell uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda and in other forms of porphyria. New Engl. J. Med. 299 (1978) 1095-1098

4. DOSS, M.: Pathobiochemie der Porphyrien. Med. Klin. 72 (1977) 1501-1518

5. NORDMAN, Y., B. GRANDCHAMP, N. PHUNG, H. DE VERNEUIL, M. GRELIER a. J. NOIRÉ: Coproporphyrinogen-oxidase deficiency in hereditary coproporphyria. Lancet I (1977) 140

6. ELDER, G.: Porphyria caused by hexachlorobenzene and other polyhalogenated aromatic hydrocarbons. In: Heme and hemoproteins. Matteis, F., De a. W.N. Aldridge (Eds.). Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1978), p. 157-199

7. TSCHUDY, D.P. a. H.L. BONKOWSKY: Experimental porphyria. Fed. Proc. 31 (1972) 147-159

8. MATTEIS, F. DE, G. ABBRITTI a. A.H. GIBBS: Decreased liver activity of porphyrin-metal chelatase in hepatic porphyria caused by 3.5-diethoxy-carbonyl-1.4-dihydrocollidine. Studies in rats and mice. Biochem. J. 134 (1973) 717-727

9. MATTEIS, F. DE: Loss of haem in rat liver caused by the porphyrogenic agent 2-allyl-2-isopropylacetamide. Biochem. J. 124 (1971) 767-777

10. ELDER, G.E.: The metabolism of porphyrins of the isoporphyrin series. Enzyme 17 (1974) 61-68

11. STRIK, J.J.T.W.A.: Chemical porphyria in Japanese quail (coturnix c. japonica). Enzyme 16 (1973) 211-223

12. DOSS, M. a. A. SCHMIDT: Rapid determination of urinary total porphyrins by ion exchange chromatography. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 9 (1971) 415 -420

13. BOTSCH, C.: Untersuchungen zur erythropoetischen Protoporphyrie. Inaug.-Diss. Düsseldorf (1973)

14. VIZETHUM, W., K. BOLSEN, K. SIMON, K. WEBER a. G. GOERZ: Einfluß von Chloroquin auf die Hexachlorbenzol-induzierte Porphyrie. Untersuchungen in Haut, Leber und Urin. Arch. Dermatol. Res. (1980) im Druck

15. DOSS, M.: Analytical and preparative thin-layer chromatography of porphyrin methyl esters. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 8 (1970) 197 -207

16. ULLRICH, V. a. P. WEBER: The O-dealkylation of 7-ethoxycoumarine by liver microsomes. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353 (1972) 1171 -1177

17. KAMATH, S.A. a. E. RUBIN: Interaction of calcium with microsomes: A modified method for the rapid isolation of rat liver microsomes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 49 (1972) 52-59

18. OMURA, T. a. R. SATO: The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its haemoprotein nature. J. Biol. Chem. 239 (1964) 2370-2379

19. LOWRY, O.H., N.J. ROSEBROUGH, A.L. FAHR a. R.S. RANDALL: Protein measurement with folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193 (1951) 265 -275

20. ULLRICH, V. a. P. KREMERS: Multiple forms of cytochrome P-450 in the microsomal monooxygenase system. Arch. Toxicol. 39 (1977) 41 -50

21. GRANICK, S. a. G. URATA: Increase in activity of δ-aminolevulinic acid synthetase in liver mitochondria induced by feeding of 3-5-dicarbethoxy-1.4-dihydrocollidine. J. Biol. Chem. 238 (1963) 821 -827

22. KIM, H.J. a. G. KIKUCHI: Mechanism of allylisopropylacetamide-induced increase of δ-aminolevulinate synthetase in liver mitochondria. Arch. Biochem. Biophys. 164 (1974) 293 -304

23. CONNEY, A.H.: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. Pharmacol. Rev. 19 (1967) 317-366

24. REMMER, H.: Biochemische Grundlagen, therapeutische Bedeutung und Verhinderung von Arzneimittelwechselwirkungen auf pharmakokinetischer Ebene. Internist 20 (1979) 213-224

25. TRÜLZSCH, D.: Cytochrome P-450 in biological hydroxylations in the liver. Acta Hepato-Gastroenterol. 24 (1977) 302-306

26. CAPRON, J.P., M. DUMONT, G. FELDMAN a. S. ERLINGER: Barbiturate-induced choleresis: Possible independence from microsomal enzyme induction. Digestion 15 (1977) 556-565

27. BJÖRKHEM, I. a. H. DANIELSSON: Hydroxylation in biosynthesis and metabolism of bile acids. Mol. Cell Biochem. 4 (1974) 79-95

28. RAJAMANICKAM, C., M.R. RAO a. G. PADMANABAN : On the sequence of reactions leading to cytochrome P-450 synthesis-effect of drugs. J. Biol. Chem. 250 (1975) 2305-2310

29. HAUGEN, D.A., M.J. COON a. D.W. NEBERT: Induction of multiple forms of mouse liver cytochrome P-450. J. Biol. Chem. 251 (1976) 1817 -1827

30. STATHERS, G.M., K.F. ARONSEN a. B. HAEGER-ARONSEN: Studies on the entero-hepatic circulation of the $^{14}C$ porphyrins. Brit. J. Derm. 81 (1969) 276 -279

Tabelle 1:
Körper- und Lebergewichte, Cytochrom P-450-Gehalt und Desethylierungs-Aktivität.
Die Angaben stellen Mittelwert und Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) aus jeweils vier Tieren dar.

| Behandlung | Körpergewicht (g) | Lebergewicht (g) | Cholerese | Cytochrom P-450-Gehalt (nMol/mg mikrosom. Prot.) | spez. Aktivität (nMol Umbelliferon/ mg x min) |
|---|---|---|---|---|---|
| Kontrolle | $221 \pm 12$ | $6.8 \pm 1.3$ | + | $1.00 \pm 0.04$ | $0.12 \pm 0.01$ |
| | | | - | $0.94 \pm 0.06$ | $0.10 \pm 0.01$ |
| HCB | $201 \pm 15$ | $11.4 \pm 1.8$ * | + | $2.86 \pm 0.31$ * | $1.03 \pm 0.35$ * |
| | | | - | $3.03 \pm 0.27$ * | $1.26 \pm 0.31$ * |
| AIA | $222 \pm 18$ | $8.3 \pm 0.7$ | + | $0.73 \pm 0.02$ * | $0.13 \pm 0.04$ |
| | | | - | $0.71 \pm 0.06$ * | $0.12 \pm 0.04$ |
| DDC | $227 \pm 17$ | $6.7 \pm 0.8$ | + | $0.50 \pm 0.10$ * | $0.25 \pm 0.03$ * |
| | | | - | $0.46 \pm 0.04$ * | $0.20 \pm 0.02$ * |
| PB | $229 \pm 21$ | $7.4 \pm 0.7$ | + | $2.04 \pm 0.02$ * | $0.37 \pm 0.04$ * |
| | | | - | $2.14 \pm 0.09$ * | $0.37 \pm 0.03$ * |
| BP | $214 \pm 7$ | $7.5 \pm 0.6$ | + | $1.44 \pm 0.38$ | $1.17 \pm 0.20$ * |
| | | | - | $1.64 \pm 0.22$ * | $1.26 \pm 0.22$ * |
| 3-MC | $220 \pm 16$ | $7.6 \pm 0.6$ | + | $1.85 \pm 0.20$ * | $1.14 \pm 0.13$ * |
| | | | - | $1.79 \pm 0.32$ * | $1.21 \pm 0.24$ * |

+ = Cholerese über 7 Stunden
- = anstelle der Cholerese wurde eine Scheinoperation durchgeführt
* signifikant unterschiedlich im Vgl. zu den Kontrollen ($p < 0,05$)

Tabelle 2: PORPHYRIN-GEHALT IN DER LEBER

Vergleich zwischen den Porphyrin-Werten nach der Cholerese mit den entsprechenden Kontrollen (scheinoperierte Tiere)
Mittelwert und Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) von jeweils vier Tieren (Einzelheiten s. Material und Methoden)

| | | Kontrollen | PB | BP | 3-MC | HCB | AIA | DDC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gesamt-Porphyrine (µg/g Leber) | + | 0.33±0.10 | 0.23±0.09 | 0.46±0.14 | 0.27±0.10 | 195±33 * | 2.5 ±1.0* | 19±5 * |
| | - | 0.29±0.06 | 0.55±0.14 * | 0.38±0.08 | 0.38±0.01* | 229±38 * | 6.3 ±1.7* | 26±6 * |
| Uroporphyrin (µg/g) | + | 0.02±0.01 | 0.04±0.02 | 0.04±0.03 | 0.03±0.01 | 144±9.75 | 0 | 0 |
| | - | 0.02±0.01 | 0.06±0.01 | 0.04±0.01 | 0.03±0.01 | 163±1.14 | 0 | 0 |
| Heptaporphyrin (µg/g) | + | 0 | 0 | 0.02±0.01 | 0.02±0.01 | 51±9.75 | 0.05±0.02 | 0 |
| | - | 0 | 0.04±0.004 | 0 | 0.02±0.01 | 66±1.14 | 0 | 1.30±0.18 |
| Hexaporphyrin (µg/g) | + | 0.03±0.01 | 0.04±0.01 | 0.03±0.01 | 0.02±0.01 | 0 | 0.08±0.05 | 1.33±0.19 |
| | - | 0 | 0.06±0.01 | 0.02±0.01 | 0.03±0.01 | 0 | 0.25±0.02 | 1.04±0.12 |
| Pentaporphyrin (µg/g) | + | 0 | 0 | 0.03±0.01 | 0 | 0 | 0 | 0.57±0.15 |
| | - | 0 | 0 | 0.02±0.01 | 0 | 0 | 0 | 0.26±0.06 |
| Koproporphyrin (µg/g) | + | 0.05±0.01 | 0.05±0.02 | 0.14±0.03 | 0.08±0.01 | 0 | 1.02±0.10 | 3.61±0.76 |
| | - | 0.05±0.01 | 0.12±0.01 | 0.10±0.01 | 0.12±0.01 | 0 | 2.71±0.12 | 4.42±0.30 |
| Triporphyrin (µg/g) | + | 0.03±0.01 | 0 | 0.01±0.02 | 0.01±0.01 | 0 | 0.42±0.08 | 1.90±0.20 |
| | - | 0.03±0.01 | 0 | 0.04±0.01 | 0.01±0.01 | 0 | 0.88±0.07 | 2.08±0.12 |
| Protoporphyrin (µg/g) | + | 0.20±0.02 | 0.10±0.01 | 0.19±0.04 | 0.11±0.01 | 0 | 0.93±0.20 | 11.60±0.76 |
| | - | 0.19±0.01 | 0.27±0.01 | 0.16±0.01 | 0.16±0.01 | 0 | 2.46±0.07 | 16.90±0.48 |

\+ = Tiere nach der Cholerese
\- = scheinoperierte Tiere

Für die Signifikanzberechnungen wurden lediglich die Gesamt-Porphyrine herangezogen.

* signifikant unterschiedlich im Vgl. zu den Kontrollen ( $p < 0.05$)

Tabelle 3: PORPHYRIN-GEHALT IN DER LEBER

Porphyrin-Gehalt und dünnschichtchromatographische Auftrennung.
Die Angaben stellen Mittelwert und Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) von jeweils vier Tieren dar

| | Kontrollen | PB | BP | 3-MC | HCB | AIA | DDC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gesamt-Porphyrine (µg/g Leber) | 0.29±0.06 | 0.55±0.14* | 0.38±0.08 | 0.38±0.11 | 229±38 * | 6.3 ±1.7* | 26±6 * |
| PORPHYRIN-FRAKTION | | | | | | | |
| Uroporphyrin (%) | 7±5 | 13±4 | 11± 3 | 8±4 | 71±3 | 0 | 0 |
| (µg/g) | 0.02±0.01 | 0.06±0.01 | 0.04±0.01 | 0.03±0.01 | 163±1.14 | 0 | 0 |
| Heptaporphyrin (%) | 0 | 7±3 | 0 | 8±4 | 29±3 | 0 | 5±3 |
| (µg/g) | 0 | 0.04±0.01 | 0 | 0.03±0.01 | 66±1.14 | 0 | 1.30±0.18 |
| Hexaporphyrin (%) | 0 | 10±4 | 6± 3 | 8±2 | 0 | 4±1 | 4±2 |
| (µg/g) | 0 | 0.06±0.01 | 0.02±0.01 | 0.03±0.01 | 0 | 0.25±0.02 | 1.04±0.12 |
| Pentaporphyrin (%) | 0 | 0 | 4±2 | 0 | 0 | 0 | 1±1 |
| (µg/g) | 0 | 0 | 0.02±0.01 | 0 | 0 | 0 | 0.26±0.06 |
| Koproporphyrin (%) | 17±5 | 21±3 | 26± 4 | 32±3 | 0 | 43±7 | 17±5 |
| (µg/g) | 0.05±0.01 | 0.12±0.01 | 0.10±0.01 | 0.12±0.01 | 0 | 2.71±0.12 | 4.42±0.30 |
| Triporphyrin (%) | 10±2 | 0 | 11± 4 | 3±1 | 0 | 14±4 | 8±2 |
| (µg/g) | 0.03±0.01 | 0 | 0.04±0.01 | 0.01±0.01 | 0 | 0.88±0.07 | 2.08±0.12 |
| Protoporphyrin (%) | 66±5 | 49±8 | 42±10 | 42±6 | 0 | 39±4 | 65±8 |
| (µg/g) | 0.19±0.01 | 0.27±0.01 | 0.16±0.01 | 0.16±0.01 | 0 | 2.46±0.07 | 16.90±0.48 |

* signifikant unterschiedlich im Vgl. zu den Kontrollen ( $p < 0.05$)

Tabelle 4: PORPHYRIN-AUSSCHEIDUNG IN DER GALLE
Porphyrin-Gehalt und dünnschichtchromatographische Auftrennung.
Die Angaben stellen Mittelwert und Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) von jeweils vier Tieren dar

| | | Kontrollen | PB | BP | 3-MC | HCB | AIA | DDC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gesamt-Porphyrine (µg/h) | | $1.37 \pm 0.24$ | $1.25 \pm 0.32$ | $0.69 \pm 0.07$ * | $0.70 \pm 0.20$ * | $31.0 \pm 12.0$ * | $2.17 \pm 1.20$ | $3.2 \pm 2.3$ |
| PORPHYRIN-FRAKTION | | | | | | | | |
| Uroporphyrin | (%) | $1 \pm 1$ | $1 \pm 1$ | 0 | 0 | $12 \pm 3$ | $2 \pm 1$ | 0 |
| | (µg/h) | $0.01 \pm 0.01$ | $0.01 \pm 0.01$ | 0 | 0 | $3.7 \pm 0.36$ | $0.04 \pm 0.01$ | 0 |
| Heptaporphyrin | (%) | $6 \pm 6$ | $2 \pm 1$ | $3 \pm 1$ | $2 \pm 1$ | $18 \pm 2$ | $3 \pm 1$ | 0 |
| | (µg/h) | $0.08 \pm 0.08$ | $0.03 \pm 0.01$ | $0.02 \pm 0.01$ | $0.01 \pm 0.01$ | $5.6 \pm 0.24$ | $0.07 \pm 0.01$ | 0 |
| Hexaporphyrin | (%) | $1 \pm 1$ | $1 \pm 1$ | $3 \pm 1$ | $2 \pm 1$ | $17 \pm 1$ | $3 \pm 1$ | $1 \pm 1$ |
| | (µg/h) | $0.01 \pm 0.01$ | $0.01 \pm 0.01$ | $0.02 \pm 0.01$ | $0.01 \pm 0.01$ | $5.3 \pm 0.12$ | $0.07 \pm 0.01$ | $0.03 \pm 0.02$ |
| Pentaporphyrin | (%) | $8 \pm 2$ | $9 \pm 1$ | $6 \pm 1$ | $6 \pm 1$ | $19 \pm 1$ | $8 \pm 1$ | $6 \pm 1$ |
| | (µg/h) | $0.11 \pm 0.03$ | $0.11 \pm 0.01$ | $0.04 \pm 0.01$ | $0.04 \pm 0.01$ | $5.9 \pm 0.12$ | $0.17 \pm 0.01$ | $0.19 \pm 0.02$ |
| Koproporphyrin | (%) | $68 \pm 7$ | $72 \pm 2$ | $70 \pm 3$ | $74 \pm 8$ | $34 \pm 4$ | $66 \pm 5$ | $66 \pm 7$ |
| | (µg/h) | $0.93 \pm 0.10$ | $0.90 \pm 0.03$ | $0.48 \pm 0.02$ | $0.52 \pm 0.02$ | $10.5 \pm 0.48$ | $1.43 \pm 0.06$ | $2.11 \pm 0.16$ |
| Triporphyrin | (%) | $13 \pm 1$ | $11 \pm 5$ | $14 \pm 1$ | $13 \pm 3$ | 0 | $12 \pm 3$ | $9 \pm 2$ |
| | (µg/h) | $0.18 \pm 0.01$ | $0.14 \pm 0.06$ | $0.10 \pm 0.01$ | $0.09 \pm 0.01$ | 0 | $0.26 \pm 0.04$ | $0.29 \pm 0.05$ |
| Protoporphyrin | (%) | $3 \pm 1$ | $4 \pm 2$ | $4 \pm 3$ | $3 \pm 1$ | 0 | $6 \pm 2$ | $18 \pm 5$ |
| | (µg/h) | $0.04 \pm 0.01$ | $0.05 \pm 0.03$ | $0.03 \pm 0.02$ | $0.02 \pm 0.01$ | 0 | $0.13 \pm 0.02$ | $0.58 \pm 0.12$ |

* signifikant unterschiedlich im Vgl. zu den Kontrollen ( $p < 0.05$)

Tabelle 5: PORPHYRIN-AUSSCHEIDUNG IM KOT

Porphyrin-Gehalt und dünnschichtchromatographische Auftrennung.
Die Angaben stellen Mittelwert und Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) von jeweils acht Tieren dar

| | | Kontrollen | BP | BP | 3-MC | HCB | AIA | DDC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gesamt-Porphyrine (µg/Tag) | | 32±11 | 22±11 | 35±31 | 26±8 | 74±37 | 36±12 | 140±29 * |
| PORPHYRIN-FRAKTION | | | | | | | | |
| Uroporphyrin | (%) | 0 | 0 | 0 | 1±1 | 4±3 | 1±1 | 0 |
| | (µg/Tag) | 0 | 0 | 0 | 0.26±0.26 | 3.0±2.2 | 0.36±0.36 | 0 |
| Heptaporphyrin | (%) | 7±4 | 4±2 | 6±2 | 5±2 | 3±3 | 3±1 | 0 |
| | (µg/Tag) | 2.24±1.28 | 0.88±0.44 | 2.1 ±0.7 | 1.3 ±0.52 | 2.2±2.2 | 1.08±0.36 | 0 |
| Hexaporphyrin | (%) | 7±7 | 12±5 | 16±8 | 17±5 | 10±5 | 4±4 | 0 |
| | (µg/Tag) | 2.24±2.24 | 2.64±1.10 | 5.6 ±2.8 | 4.4 ±1.3 | 7.4±3.7 | 1.44±1.44 | 0 |
| Pentaporphyrin | (%) | 8±1 | 2±2 | 3±2 | 2±2 | 15±4 | 2±2 | 1±1 |
| | (µg/Tag) | 2.56±0.32 | 0.44±0.44 | 1.05±0.7 | 0.52±0.52 | 11.1±3.0 | 0.72±0.72 | 1.4±1.4 |
| Koproporphyrin | (%) | 15±4 | 26±4 | 16±2 | 13±5 | 51±8 | 15±4 | 16±4 |
| | (µg/Tag) | 4.80±1.28 | 5.72±0.88 | 5.60±0.70 | 3.38±1.3 | 37.7±5.9 | 5.40±1.44 | 22.4±5.6 |
| Triporphyrin | (%) | 6±1 | 14±7 | 11±4 | 13±4 | 2±2 | 11±2 | 15±5 |
| | (µg/Tag) | 1.92±0.32 | 3.08±1.54 | 3.85±1.40 | 3.38±1.04 | 1.5±1.5 | 3.96±0.72 | 21.0±7.0 |
| Protoporphyrin | (%) | 57±1 | 42±10 | 48±10 | 49±5 | 15±8 | 64±3 | 68±4 |
| | (µg/Tag) | 18.20±0.32 | 9.24±2.2 | 16.8 ±3.5 | 12.7 ±1.3 | 11.1±5.9 | 23.04±1.08 | 95.2±5.6 |

* signifikant unterschiedlich im Vgl. zu den Kontrollen ( $p < 0.05$)

Tabelle 6: PORPHYRIN-AUSSCHEIDUNG IM URIN

Porphyrin-Gehalt und dünnschichtchromatographische Auftrennung.
Die Angaben stellen Mittelwert und Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) von jeweils acht Tieren dar.

| | | Kontrollen | PB | BP | 3-MC | HCB | AIA | DDC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gesamt-Porphyrine (µg/Tag) | | $4 \pm 3$ | $6 \pm 3$ | $7 \pm 3$ | $5 \pm 3$ | $60 \pm 22$ * | $26 \pm 4$ * | $27 \pm 5$ * |
| PORPHYRIN-FRAKTION | | | | | | | | |
| Uroporphyrin | (%) | $24 \pm 5$ | $8 \pm 5$ | $10 \pm 2$ | $11 \pm 4$ | $57 \pm 9$ | $5 \pm 2$ | $5 \pm 3$ |
| | (µg/Tag) | $0.96 \pm 0.2$ | $0.48 \pm 0.3$ | $0.70 \pm 0.14$ | $0.55 \pm 0.2$ | $34.2 \pm 5.4$ | $1.3 \pm 0.5$ | $1.35 \pm 0.81$ |
| Heptaporphyrin | (%) | $7 \pm 1$ | $4 \pm 2$ | $4 \pm 1$ | $4 \pm 3$ | $14 \pm 2$ | $3 \pm 3$ | $3 \pm 2$ |
| | (µg/Tag) | $0.28 \pm 0.04$ | $0.24 \pm 0.12$ | $0.28 \pm 0.07$ | $0.20 \pm 0.2$ | $8.4 \pm 1.2$ | $0.8 \pm 0.8$ | $0.81 \pm 0.54$ |
| Hexaporphyrin | (%) | $4 \pm 1$ | 0 | $2 \pm 1$ | $1 \pm 1$ | $6 \pm 1$ | 0 | $2 \pm 3$ |
| | (µg/Tag) | $0.16 \pm 0.04$ | 0 | $0.14 \pm 0.07$ | $0.05 \pm 0.5$ | $3.6 \pm 1.2$ | 0 | $0.54 \pm 0.81$ |
| Pentaporphyrin | (%) | $4 \pm 1$ | 0 | $2 \pm 2$ | $1 \pm 1$ | $2 \pm 2$ | $4 \pm 3$ | $3 \pm 4$ |
| | (µg/Tag) | $0.16 \pm 0.04$ | 0 | $0.14 \pm 0.14$ | $0.05 \pm 0.05$ | $1.2 \pm 1.2$ | $1.0 \pm 0.8$ | $0.81 \pm 1.08$ |
| Koproporphyrin | (%) | $45 \pm 2$ | $41 \pm 2$ | $63 \pm 3$ | $62 \pm 7$ | $21 \pm 5$ | $69 \pm 10$ | $75 \pm 2$ |
| | (µg/Tag) | $1.8 \pm 0.08$ | $2.46 \pm 0.12$ | $4.41 \pm 0.21$ | $3.10 \pm 0.35$ | $12.6 \pm 3.0$ | $17.9 \pm 2.6$ | $20.25 \pm 0.5$ |
| Triporphyrin | (%) | $4 \pm 1$ | $6 \pm 2$ | $7 \pm 2$ | $6 \pm 2$ | 0 | $4 \pm 3$ | $7 \pm 5$ |
| | (µg/Tag) | $0.16 \pm 0.04$ | $0.36 \pm 0.12$ | $0.49 \pm 0.14$ | $0.30 \pm 0.1$ | 0 | $1.0 \pm 0.8$ | $1.89 \pm 1.35$ |
| Protoporphyrin | (%) | $12 \pm 3$ | $41 \pm 7$ | $12 \pm 3$ | $15 \pm 7$ | 0 | $15 \pm 7$ | $5 \pm 2$ |
| | (µg/Tag) | $0.48 \pm 0.12$ | $2.46 \pm 0.42$ | $0.84 \pm 0.21$ | $0.75 \pm 0.35$ | 0 | $3.9 \pm 1.8$ | $1.35 \pm 0.54$ |

* signifikant unterschiedlich im Vgl. zu den Kontrollen ( $p < 0.05$)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. A. GREITHER danken wir für die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. G. GOERZ danken wir für die Überlassung des Themas, für sein stets förderndes Interesse und für die Hilfestellung bei der Abfassung der Dissertationsschrift.

Herrn Dr. W. VIZETHUM und Herrn K. BOLSEN danken wir für zahlreiche methodische und fachliche Ratschläge.

## L e b e n s l a u f

Am 25.1.1955 wurde ich als Sohn des Konditormeisters Karl Pickelein und seiner Frau Adelheid, geb. Feist, in Solingen geboren. 1961 wurde ich eingeschult, ab 1965 besuchte ich den neusprachlichen Zweig des Gymnasium Schwertstraße in Solingen, wo ich 1973 das Abitur bestand. Im selben Jahr erhielt ich einen Studienplatz für Medizin an der Universität Düsseldorf.
Dort legte ich die Ärztliche Vorprüfung und die drei Abschnitte der Ärztlichen Prüfung ab und beendete meine Ausbildung mit dem Bestehen des mündlichen Teils des dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung am 20.5.80.
Im Praktischen Jahr, das ich von Mai 1979 bis April 1980 am Hospital zum Hl.Geist in Kempen/Ndrh. absolvierte, nahm ich als Wahlfach Psychiatrie.

## L e b e n s l a u f

Ich wurde am 27. Juli 1954 als Sohn des Journalisten Dieter Hulvershorn und seiner Frau Marianne, geb. Langenberg, in Düsseldorf geboren. Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Volksschule und wechselte zum Sommerhalbjahr 1965 zum Städtischen Lessing-Gymnasium in Düsseldorf. Hier legte ich am 14. Mai 1973 die Reifeprüfung des mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums ab.
Zum Wintersemester 1973/74 begann ich mein Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf, an welcher ich die Ärztliche Vorprüfung und die ersten beiden Teile der Ärztlichen Prüfung absolvierte. Zum letzten Abschnitt meiner Ausbildung wechselte ich zur Universität Essen, an deren Lehrkrankenhaus St.Josef-Hospital in Oberhausen leistete ich mein Praktisches Jahr ab. Ich beendete mein Studium mit dem dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 25.4.1980.